

5-6 de marzo de 2016, Miami
Hoja informativa #1

Composición de la microbiota intestinal: ¿Un nuevo tipo de biomarcador?

Sin biomarcadores la atención sanitaria moderna difícilmente existiría. Estos indicadores biológicos cuantificables permiten a los facultativos evaluar el estado de salud de sus pacientes, diagnosticar afecciones y pronosticar riesgos de enfermedades. A lo largo de la última década, el campo de la investigación de la microbiota intestinal, un campo sumamente dinámico, ha realizado dos descubrimientos esenciales: en primer lugar, la microbiota intestinal puede considerarse un órgano en sí, que ejerce funciones tan cruciales como digerir las fibras y servir de hospedador de ácidos grasos de cadena corta, vitaminas y minerales. En segundo lugar, las comunidades microbianas que habitan la microbiota humana aportan un enorme potencial de nuevos biomarcadores: dado que la composición de la microbiota intestinal de cada individuo está estrechamente relacionada con el consumo de alimentos y el estado de salud nutricional y gastrointestinal, resulta adecuada para servir de indicador de una amplia gama de afecciones corporales: podría predecir si una dieta concreta es probable que induzca sobrepeso, puede reflejar que existe inflamación intestinal y ayudar a pronosticar el riesgo de cáncer de colon. Hallazgos recientes sugieren que las composiciones de las comunidades microbianas intestinales pueden llegar a ser mucho más que meros indicadores. Pueden ser también factores causales en la aparición, así como en la gestión y tratamiento de afecciones. Esta hoja informativa ofrece tres ejemplos de investigaciones punteras en el campo de los biomarcadores microbianos intestinales, presentados en la cumbre mundial de 2016 sobre "Microbiota intestinal y salud", que acaba de finalizar.

Elaboración de perfiles intestinales: nuevos biomarcadores para las enfermedades metabólicas

Para diagnosticar o pronosticar enfermedades metabólicas tales como la obesidad, la resistencia a la insulina o la diabetes de tipo dos (DT2), los facultativos utilizan habitualmente biomarcadores como el índice de masa corporal o los niveles de glucosa. A estos parámetros "clásicos", viene a añadirse ahora la composición de la microbiota intestinal como un nuevo



*Max Nieuwdorp,
The Netherlands*

5-6 de marzo de 2016, Miami Hoja informativa #1

tipo de biomarcador, habida cuenta del número creciente de pruebas que demuestran que la composición de la microbiota intestinal se ve significativamente alterada en pacientes con afecciones metabólicas. No obstante, tal y como apuntó el **Profesor Max Nieuwdorp** (Universidad de Ámsterdam / Países Bajos), no todos los tipos de cambios en la composición microbiana en pacientes que padecen enfermedades metabólicas pueden considerarse biomarcadores de su afección. Esto se debe al hecho de que no sólo los antibióticos, sino también otros fármacos que incluyen la medicación antidiabética podrían tener un impacto en la microbiota intestinal. “Recientemente, hemos demostrado que los sujetos con DT2 a quienes se les administraba metformina, un fármaco antidiabético, presentaban un aumento del nivel de *Enterobacteriaceae* y una disminución del nivel de *Clostridium* y *Eubacterium* en comparación con los pacientes que no recibían dicha medicación. Por consiguiente, en casos como éste, el verdadero perfil microbiano de la DT2 puede verse ocultado por la metformina u otros fármacos”.

Sin embargo, una vez excluidos estos factores de sesgo, resulta evidente que existen estrechas conexiones directas entre el desarrollo de una enfermedad metabólica y la composición

“Estudios recientes indican que el tratamiento de la diabetes de tipo 2 podría basarse, en un futuro, al menos en parte, en intervenciones en la microbiota”.

Max Nieuwdorp,
The Netherlands

microbiana intestinal. El Profesor Nieuwdorp presentó a los asistentes estudios llevados a cabo por él mismo y otros científicos que proporcionan un panorama cada vez más detallado de los hechos: esto incluye, por ejemplo, el descubrimiento de que un enriquecimiento de *Lactobacillus gasseri* y *Streptococcus mutans* en el intestino sirve para pronosticar adecuadamente el desarrollo de una resistencia a la insulina, la cual, del mismo modo que la obesidad, constituye un precursor potencial de la DT2. Igualmente importante es la observación de que la cantidad de bacterias que producen butirato –un ácido graso de cadena corta (AGCC) beneficioso– como *Roseburia* y

Faecalibacterium prausnitzii disminuye en pacientes que padecen esta afección.

Por consiguiente, los análisis de la microbiota pueden ayudar a identificar en una fase temprana a aquellos individuos que corren el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas. Es más:

5-6 de marzo de 2016, Miami Hoja informativa #1

distinguir distintos tipos de composiciones microbianas y conectarlos con biomarcadores clínicos clásicos puede proporcionar patrones de diagnóstico que permitan seleccionar el tipo de prevención o tratamiento que se adapte mejor a un paciente en concreto. La personalización del tratamiento sería sumamente conveniente ya que reduciría la amplia gama de medidas posibles destinadas a mejorar la salud: si bien los cambios de estilo de vida como iniciar una actividad deportiva podrían resultar apropiados para algunos pacientes, otros sujetos podrían necesitar dietas específicas, prebióticos, probióticos, determinados fármacos o –en casos graves– cirugía bariátrica.

Estudios recientes han demostrado que la microbiota intestinal no sólo posee un potencial indicativo de enfermedades, sino también un potencial modulador. Se ha podido demostrar que muestras de microbiota fecal procedentes de donantes sanos, trasplantadas en el intestino de pacientes que padecían síndrome metabólico, mejoraban la sensibilidad a la insulina. “Esto indica que el tratamiento de la DT2 podría basarse, en un futuro, al menos en parte, en intervenciones en la microbiota. Sin embargo, dado que los trasplantes fecales conllevan algunos riesgos, como por ejemplo la transmisión de patógenos, es necesario desarrollar estrategias más atractivas y seguras”, afirmó el Profesor Nieuwdorp. Una vía prometedora es la explotación de cepas bacterianas con potencial terapéutico que puedan servir como nuevos probióticos, añadiéndose al espectro de los microbios con efectos beneficiosos ya conocidos. Otra opción futura podría ser la vacunación. Según el Profesor Nieuwdorp, se ha aislado recientemente, en un individuo obeso, una cepa de *Enterobacter sp.* que cumple los requisitos necesarios y se adapta a este fin. “Este tipo de enfoques puede llevarnos a obtener vacunas para tratar las enfermedades metabólicas”, declaró el Profesor Nieuwdorp.

Reducir el riesgo de cáncer de colon: ¿Cómo modifica el metabolismo microbiano intestinal un cambio de dieta?

La microbiota intestinal está estrechamente relacionada con el consumo alimentario diario. Por ende, su composición puede servir de biomarcador de los hábitos nutricionales, así como de los riesgos de enfermedad que están relacionados con dichos hábitos. El **Profesor Stephen J. O’Keefe** (Universidad de Pittsburgh/EE. UU.) y su equipo llevaron a cabo un estudio fascinante centrándose en las conexiones existentes entre la dieta



Kishore Vippera, USA

5-6 de marzo de 2016, Miami Hoja informativa #1

y los factores de riesgo de cáncer de colon, que muestra la rapidez con la que la microbiota intestinal puede verse alterada por un cambio de dieta. Además, su investigación reveló que las bacterias intestinales tienen una importancia crítica no sólo a la hora de indicar los riesgos de enfermedad, sino también de intervenir en la relación entre la dieta y esos riesgos, asignándoles así un lugar a los microbios intestinales en la cadena causal del desarrollo de una enfermedad. Los hallazgos del estudio los presentó el colega del Profesor O'Keefe, el **Doctor Kishore Vipperla**.

Es sabido que el cáncer de colon está relacionado con el estilo de vida occidental y, en especial, con una dieta con un alto contenido en carne y grasas y un bajo contenido en fibra. En consecuencia, la tasa de cáncer de colon es mucho más alta en los países occidentales que en África o en Extremo Oriente. Con el fin de investigar el posible papel de la dieta y las bacterias intestinales, los científicos llevaron a cabo un estudio con un grupo de veinte afroamericanos sanos de mediana edad –la población que presenta el mayor riesgo de padecer cáncer de colon en Estados Unidos– y otro grupo de veinte participantes procedentes de zonas rurales de Sudáfrica, que contraen la enfermedad en muy escasas ocasiones. Ambos grupos intercambiaron sus dietas bajo rigurosas condiciones de control y una estricta supervisión durante dos semanas: se administró a los sujetos americanos una dieta "tradicional africana", con un alto contenido en fibra y un bajo contenido en carne y grasas, mientras que los africanos siguieron una dieta occidental, rica en carne y grasas y baja en fibra. Se sometió a los

voluntarios a colonoscopias, así como a análisis de su microbiota intestinal antes y después del cambio de dieta. Inicialmente, cuando los grupos habían estado siguiendo su dieta normal, al menos la mitad de los sujetos americanos presentaba pólipos que se extirparon posteriormente ya que podían derivar en tumores. Ningún sujeto africano presentaba esas excrecencias anormales.

Muestras para biopsia extraídas de la mucosa de distintas partes del colon mostraron una supresión significativa de la inflamación, así como una

“La microbiota intestinal puede servir de biomarcador de los hábitos nutricionales, así como de los riesgos de enfermedad”.

Stephen J. O'Keefe,
USA

5-6 de marzo de 2016, Miami

Hoja informativa #1

disminución de la proliferación celular de la mucosa de los sujetos americanos una vez que pasaron a la dieta "tradicional africana" baja en grasas y rica en fibras. Paralelamente, el intercambio de dietas indujo el proceso inverso en el intestino de los participantes africanos. El riesgo de desarrollar un cáncer de colon aumentó pues notoriamente en los sujetos africanos al cabo de dos semanas recibiendo la dieta occidental, ya que la inflamación y la tasa de proliferación de las células epiteliales de la mucosa constituyen importantes biomarcadores de esta afección. Estos cambios se asociaron a alteraciones significativas de las poblaciones microbianas intestinales. No obstante, estas alteraciones no afectaron tanto a la composición del intestino de la microbiota intestinal como a las interacciones de las bacterias intestinales: el estudio reveló que uno de los principales motivos de los cambios en el riesgo de cáncer fue la forma en que la bacterias en el intestino alteraban su metabolismo para adaptarse a la nueva dieta. Las bacterias productoras de butirato conocidas y aquellas que pueden fermentar hidratos de carbono complejos intensificaron aparentemente su colaboración cuando se les proporcionó la dieta baja en grasas y rica en fibra, mientras que la dieta alternativa redujo estas asociaciones. Los efectos de estos modos de interconexión distintos fueron significativos: en el grupo de los sujetos americanos, los investigadores constataron que la dieta africana conducía –entre otras cosas– a un aumento de la producción del ácido graso de cadena corta (AGCC) butirato, un producto bacteriano del metabolismo de la fibra. Al igual que otros AGCC, el butirato posee importantes efectos anticancerígenos, incluidos el fortalecimiento de la barrera intestinal, el apoyo al sistema inmunitario y la reducción de patógenos aumentando la acidez de las condiciones en el intestino. Por otra parte, se redujeron los ácidos biliares secundarios –un producto metabólico bacteriano que contribuye a la aparición del cáncer. Una vez más, la dieta occidental indujo el efecto opuesto en los sujetos africanos.

Una serie de estudios previos demostró que es necesaria una generación de occidentalización de los inmigrantes para que su inicialmente reducido riesgo de cáncer de colon aumente hasta alcanzar la tasa del país de acogida. “Nuestros hallazgos sugieren incluso que sólo son necesarias dos semanas de dieta occidentalizada para inducir cambios en los biomarcadores del riesgo de cáncer de colon en la mucosa del colon y en la microbiota intestinal y que el metabolismo de la microbiota intestinal es sumamente relevante para mediar en esos cambios”, afirmó el Doctor Kishore Vipperla. “Sin embargo, desde el punto de vista opuesto, son buenas noticias: probablemente nunca sea demasiado tarde para reducir el riesgo de cáncer de colon de

5-6 de marzo de 2016, Miami Hoja informativa #1

una persona cambiando su rutina nutricional diaria. Nuestros resultados sugieren que un aumento del contenido de fibra en la dieta occidental de unos 50 g diarios y una disminución del de grasas por la mitad, es probable que reduzca el riesgo de cáncer de colon por diez. Además, las bacterias intestinales figuran ahora como un prometedor objetivo para desarrollar medidas destinadas a prevenir y tratar el cáncer de colon”.

Un desequilibrio peligroso: rastrear las bacterias que inducen los tumores

Entre las afecciones más importantes que están relacionadas con un desequilibrio en la microbiota intestinal figuran las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) como la colitis y la enfermedad de Crohn, así como el cáncer colorrectal (CCR). Estas enfermedades están estrechamente asociadas, ya que el riesgo de desarrollar un CCR de los pacientes que padecen una enfermedad inflamatoria intestinal es alrededor de un 60% superior al de los individuos sanos. Numerosos estudios han descubierto que la diversidad global de la microbiota intestinal en estos pacientes se ve reducida y que la proporción de ciertas especies bacterianas está alterada. La charla del **Profesor Christian Jobin** de la Universidad de Florida (Gainesville/EE. UU.) se centró en la forma en que las bacterias, especialmente *Enterobacteriaceae* (especies *E. coli*) podrían intervenir en la aparición de la colitis y del CCR.



Christian Jobin, USA

La *E. coli* es un habitante habitual del intestino de los seres humanos sanos, perteneciente a las bacterias denominadas comensales que se alimentan de los mismos nutrientes que los seres humanos que las hospedan, si bien utilizan distintos componentes. Por consiguiente, uno no considera a la *E. coli*, desde un principio, como el típico “malo de la película” de la comunidad microbiana. No obstante, como apuntó el Profesor Jobin, existen ciertas cepas, halladas en pacientes con EII y CCR que son especialmente dañinas ya que son capaces de adherirse a las células epiteliales que recubren la mucosa e invadirlas. Estas *E. coli* que se conocen como adherentes-invasivas (ECAI) no sólo pueden inducir inflamación, sino que son capaces también de utilizar subproductos de la inflamación como fuentes de energía; generando así un entorno microbiano nocivo, del que se alimentan también, una capacidad que no comparten las bacterias competidoras. Y lo que es más preocupante: las ECAI producen una genotoxina denominada colibactina que daña el ADN y que es esencial en la formación de tumores. El potencial

5-6 de marzo de 2016, Miami Hoja informativa #1

cancerígeno de esta proteína ha sido confirmado en modelos preclínicos. Dado que la colonización del intestino con ECAI se ve fomentada por una dieta de tipo occidental (rica en grasas y azúcar), es probable que los hábitos nutricionales desempeñen un importante papel en el desarrollo de enfermedades. Una serie de experimentos han demostrado que las cepas de *E.*

“Existen ciertas cepas, halladas en pacientes con EII y CCR, capaces de adherirse a las células epiteliales que recubren la mucosa e invadirlas”.

Christian Jobin,
USA

coli en las que se inhibió genéticamente su capacidad de producir colibactina no podían potenciar el CCR, pero seguían pudiendo provocar inflamación, lo cual sugiere que, a escala microbiológica, la inflamación y la génesis de tumores han de considerarse dos procesos individuales. “El beneficio clínico que puede obtenerse de la investigación de éstas y otras relaciones existentes entre la microbiota y el hospedador en las EII y el CCR es enorme, ya que nos permitirá diseñar innovadoras estrategias para pronosticar, detectar y tratar estas afecciones”, concluyó el Profesor Jobin.

Contacto de prensa:

impressum health & science communication

Email: gutmicrobiota@impressum.de

Tel.: +49 40 – 31 78 64 10